

показали результаты нашего исследования, выбранная тактика лечения с использованием у детей патогенетической терапии в редуцированном объеме, не ухудшает восстановительный период, а значит может быть правомерна. Очевидно, что требуется проведение дальнейших исследований, уточняющих схемы лечения детей с данным заболеванием. Также необходимо дальнейшее изучение роли других инфекционных агентов в качестве триггера СГБ (ВГЧ 6, Варицелла-Зостер вирус и др.).

ilar papers at core.ac.uk

- ic Study of Guillain-Barré Syndrome in Children < 15 Years of Age in Latin America // J Infect Dis. 1997 Feb; 175 Suppl 1: S160–4.
2. Marx A., Glass J.D., Sutter R.W. Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance // Epidemiol Rev 2000; 22: 298–316.
3. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена-Барре: диагностика и лечение. — М.: МЕДпресс, 2011. — 208 с. Piradov M.A., Suponeva N.A. [Guillain-Barré syndrome: diagnostic and treatment]. — M., 2011. — 208 s. (In Russ.)
4. Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome // Lancet. 2005. Nov 5; 366(9497): 1653–66.
5. Супонева Н.А., Мочалова Е.Г., Гришина Д.А., Пирадов М.А. Особенности течения СГБ в России: анализ 186 случаев // Нервно-мышечные болезни, 2014; 1: 37–46. Suponeva N.A., Mochalova E.G., Grishina D.A., Piradov M.A. [Some aspects of GBS in Russia: analysis of 186 cases]. — 2014; 1: 37–46. (In Russ.)
6. Fokke C, Van den berg B, Drenth J et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria // Brain. 2014; 137 (Pt): 33–43.
7. Супонева Н.А., Пирадов М.А., Никитин С.С. и др. Патогенетическая и прогностическая роль аутоантител к гликозидам периферических нервов при синдроме Гийена-Барре // Анн неврол 2013; 7(1): 4–11. Suponeva N.A., Piradov M.A., Nikitin S.S. et al. [Pathogenic and prognostic role of autoantibody to peripheral nerves's glycosides]. // Ann. Nev. 2013; 7(1): 4–11.
8. Van den Berg B, Walgaard C, Drenth J, Fokke C, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol. 2014; 10: 469–482.
9. Hughes R.A.C., Swan A.V., Raphael J.S. et al. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review // Brain 2007; 130: 2245–57.
10. Tasdemir H.A., Dilber C., Kanber Y., Uysal S. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: how effective? // J Child Neurol. 2006 Nov; 21(11): 972–4.
11. Raphael J.C., Chevret S., Hughes R.A.C., Annane D. Plasma exchange for Guillain Barré syndrome // Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2: CD001798.

12. Hadden R.D.M., Cornblath D.R., Hughes R.A.C., Zielasek J., Hartung H.P., Toyka K. et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré Syndrome: clinical associations and outcome // Ann Neurol. 1998; 44: 780–788.
13. Hughes R.A.C., Cornblath D.R. Guillain-Barré syndrome // Lancet Neurol. 2005; 366: 1653–1666.
14. Van Doorn P.A., Kuitwaard K., Walgaard C., van Koningsveld R., Ruts L., Jacobs B.C. IVIG Treatment and Prognosis in Guillain-Barré Syndrome // Journal of Clinical Immunology. 2010; 30 (Suppl 1): 74–78.
15. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13.03.2013 N 11 «О Плане действий по поддержанию [Postanovlenie glavnogo sanitarnogo vracha RF]. 13.03.2013 N 11. (In Russ.)
16. Asbury A.K., Cornblath D.R. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome // Ann. Neurol. 1990. V. 27. S. 21–24.
17. Biou D., Benoist J.F., Nguyen-Thi C., Huong X., Morel P., Marchand M. Cerebrospinal fluid protein concentrations in children: age-related values in patients without disorders of the central nervous system // Clin Chem. 2000 Mar; 46(3): 399–403.
18. Wong M., Schlaggar B.L., Buller R.S., Storch G.A., Landt M. Cerebrospinal fluid protein concentration in pediatric patients: defining clinically relevant reference values // Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Aug; 154(8): 827–31.
19. Elovaara I., Apostolski S., van Doorn P., Gilhus N.E., Hietaharju A., Honkanen J., van Schaik I.N., Scolding N., Soelberg Sorensen P., Udd B. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases // Eur J Neurol. 2008 Sep; 15(9): 893–908. Erratum in: Eur J Neurol. 2009 Apr; 16(4): 547.
20. Korinthenberg R., Monting J.S. Natural history and treatment effects in Guillain-Barré syndrome: a multi centre study // Arch Dis Child 1996; 74: 281–287.
21. Ma Y.M., Liu T.K., Wong V. Guillain-Barré syndrome in southern Chinese children: 32 year experience in Hong Kong // Pediatr Int (2010) 52: 13–19.
22. Hicks C.W., Kay B., Worley S.E., Moodley M. A clinical picture of Guillain-Barré syndrome in children in the United States // J Child Neurol. 2010 Dec; 25(12): 1504–10.
23. Ryan M.M. Guillain-Barré syndrome in childhood // J Paediatr Child Health. 2005; 41: 237–241.
24. Lee J.H., Sung I.Y., Rew I.S. Clinical presentation and prognosis of childhood Guillain-Barré syndrome // J Paediatr Child Health. 2008; 44: 449–454.
25. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome // Lancet. 1997; 349: 225–230.

Динамика CD4 лимфоцитов и вирусной нагрузки при естественном течении перинатальной ВИЧ-инфекции

Т. А. ДАМИНОВ, Л. Н. ТУЙЧИЕВ, Г. К. ХУДАЙКУЛОВА

Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

В статье представлены данные анализа динамики показателя CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки при естественном течении (в отсутствие АРВТ) у перинатально ВИЧ-инфицированных детей. Выявлено, что для перинатального пути инфицирования

характерны более высокие темпы прогрессирования иммунодефицита, что, возможно, связано с внутриутробным инфицированием, а также ранним поражением ВИЧ незрелой иммунной системы ребенка. Концентрация вируса у перинатально инфицированных детей с момента начала наблюдения и к 30 месяцу от момента заражения превышает показатели парентерально инфицированных детей в 5 и 2 раза соответственно, что предопределяет более неблагоприятный вариант течения заболевания при инфицировании ребенка вертикальным путем.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, CD4 лимфоциты, вирусная нагрузка

Dynamics of CD4 Lymphocytes and Viral Load at the Natural History of Perinatal HIV-infection

T. A. Daminov, L. N. Tuychiev, G. K. Khudaykulova

Tashkent Medical Academy Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

This article presents the analysis of indicators of CD4 lymphocyte count and viral load in the natural history (in the absence of ART) in perinatally HIV-infected children. It was revealed that perinatal way of transmission is characterized by a higher rate of immunodeficiency progression. It may be associated with intrauterine infection, as well as an early defeat HIV immature immune system of the child. The concentration of virus in perinatally infected children since the beginning of the observation and in 30 months after infection is more than in parenterally infected children in 5 and 2 times, respectively, which determines a unfavourable version of the disease in perinatally infected children.

Keywords: HIV infection, children, CD4 lymphocytes, viral load

Контактная информация: Худайкулова Гульнара Каримовна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фароби, 2; (+99890) 948-45-90; gulechkauz@rambler.ru

Khudaykulova Gulnara Karimovna — PhD, associate professor of the department of infectious and pediatric infectious diseases, Tashkent Medical Academy. Address: Uzbekistan, Tashkent city, Farobi str, 2. Tel.: (+99890) 948-45-90; e-mail: gulechkauz@rambler.ru

УДК 616.98:578.828

Согласно данным ряда авторов, ВИЧ-инфекция у детей с перинатальным путем инфицирования протекает более стремительно и тяжело, чем у детей, заразившихся парентерально [1–4]. Основными лабораторными параметрами прогрессирования ВИЧ-инфекции являются иммунологические (уровень CD4+ лимфоцитов) и вирусологические (концентрация РНК ВИЧ в крови — вирусная нагрузка) показатели. В литературе имеются многочисленные и порой разноречивые указания на особенности динамики этих параметров при различных путях инфицирования ВИЧ в детском возрасте [5–7]. Однако в Республике Узбекистан до настоящего времени комплексных исследований по данному направлению не проводилось.

Цель исследования: выявить характерные особенности динамики иммунологических и вирусологических показателей при естественном течении ВИЧ-инфекции (в отсутствие антиретровирусной терапии) у детей, инфицированных перинатально.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в период 2008–2013 гг. на базе диспансерного отдела Республиканского центра по борьбе со СПИДом и отделения ВИЧ-инфекции НИИ Вирусологии МЗ РУз.

Для изучения динамики иммунологических (по показателю CD4+ лимфоцитов) и вирусологических (по показателю вирусной нагрузки — концентрация РНК ВИЧ в крови) показателей нами были проанализированы данные 40 детей в возрасте до 5 лет с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Дети, находившиеся под нашим наблюдением, были инфицированы ВИЧ-1. Диагноз устанавливался на основании клинико-лабораторных данных в соответствии с приказом МЗ РУз № 80 от 28.03.2012 г. В исследование были включены только дети, не получавшие антиретровирусную терапию (АРВТ). Дети не получали АРВТ по ряду причин — отсутствие клинических и иммунологических

показаний, невозможность обеспечить приверженность приема препаратов, отказ родителей от лечения и др.

Обследованные дети были разделены на группы в зависимости от пути инфицирования. Первую (основную) группу составили 20 детей, инфицированных перинатально, во вторую группу (сравнения) были включены 20 детей с подтвержденным парентеральным путем передачи инфекции. Парентеральный путь инфицирования, по данным эпидемиологического расследования, реализовался предположительно посредством таких факторов, как частые катетеризации магистральных сосудов (у детей, находившихся на лечении в реанимационном отделении по поводу тяжелой пневмонии, острой диареи), в меньшей степени через гемотрансфузии — у 2 детей, получавших переливание компонентов крови по поводу лечения гематологической патологии (острый лимфобластный лейкоз).

Возрастное распределение детей на момент начала исследования представлено в таблице 1. У детей, находившихся под нашим наблюдением, проведен анализ динамики показателя CD4+ лимфоцитов и вирусной нагрузки в следующей хронологической последовательности: 1 значение — при выявлении/постановке на учет (у детей основной группы средний возраст начала наблюдения составил 1 год 6 месяцев, у детей группы сравнения —

Таблица 1. Возрастное распределение обследованных детей

| Возрастные категории | Основная группа (n = 20) | | Группа сравнения (n = 20) | |
|----------------------|--------------------------|----|---------------------------|----|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| До 1 года | 17 | 85 | 9 | 45 |
| 1–3 года | 3 | 15 | 9 | 45 |
| 3–5 лет | 0 | 0 | 2 | 10 |

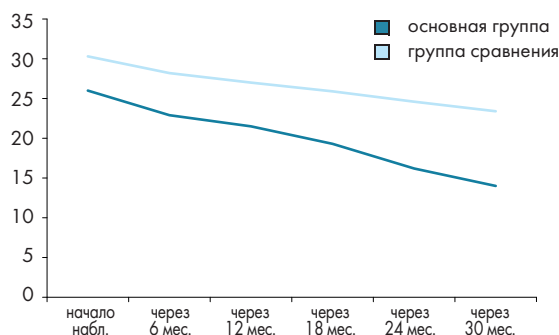


Рисунок 1. Динамика относительного содержания CD4+ лимфоцитов у детей в зависимости от путей инфицирования

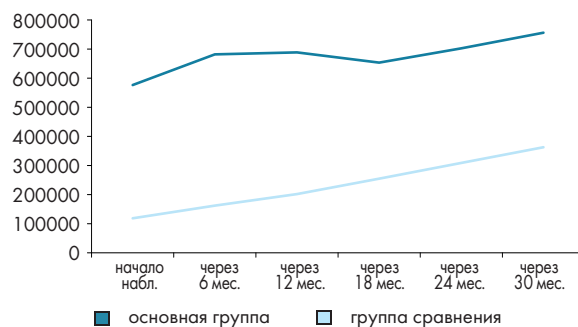


Рисунок 2. Динамика вирусной нагрузки у детей в зависимости от путей инфицирования

2 года 3 месяца), затем через 6, 12, 18, 24 и 30 месяцев. Поскольку обследованные дети были в возрасте до 5 лет, анализировалось относительное содержание (в %) CD4 лимфоцитов, определяемое стандартным методом (проточная цитофлуориметрия). Степень иммунодефицита определялась в соответствии с классификацией ВОЗ ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита (2006). Вирусная нагрузка определялась путем детекции концентрации РНК ВИЧ в крови методом полимеразной цепной реакции (PCR- RealTime).

В данном исследовании использованы стандартные методы математической статистики с применением пакета программ Microsoft Excel с использованием языка программирования VBA. Рассчитывались выборочные средние значения показателей, доверительные интервалы. Для проверки гипотез рассчитывался критерий согласия Пирсона (или критерий согласия χ^2), t -критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Динамические изменения CD4+ лимфоцитов у детей в зависимости от пути инфицирования представлены на рисунке 1.

Изначально показатели CD4 лимфоцитов у детей при выявлении/постановке на учет были различными в зависимости от пути инфицирования. Так, у детей с перинатальным путем инфицирования исходные значения CD4 лимфоцитов были ниже и соответствовали умеренной, либо выраженной степени ВИЧ-ассоциированного иммунодефицита, тогда как в группе сравнения этот показатель в среднем составлял 30,3% и в зависимости от возрастной принадлежности ребенка соответствовал незначительной степени иммунодефицита либо его отсутствию ($p < 0,05$).

Возможным объяснением изначально более низких показателей CD4 лимфоцитов у перинатально инфицированных детей может быть наличие в раннем возрасте уже сформированного сбоя в системе иммунологического реагирования в результате внутриутробного инфицирования, либо поражения в раннем возрасте вирусом иммунодефицита незрелой иммунной системы ребенка.

Дальнейший хронологический анализ показателя CD4 лимфоцитов показал, что скорость снижения данной

субпопуляции лимфоцитов в крови была более высокой в группе перинатально инфицированных детей. Так, через временной промежуток 30 месяцев от начала наблюдения среднее значение составляло 14%, что вне зависимости от возраста ребенка является индикатором тяжелой иммуносупрессии. В группе парентерально инфицированных детей через 30 месяцев показатель CD4 лимфоцитов в среднем составил 23,4%, что соответствовало умеренной степени иммунодефицита по классификации ВОЗ ($p < 0,01$).

Меньшая скорость прогрессирования иммунодефицита в группе парентерально инфицированных детей, вероятно, объясняется тем, что инфицирование в более старшем возрасте (в большинстве случаев старше 1 года) характеризовалось изначально лучшими адаптационными возможностями иммунитета ребенка, способствующими в отсутствие антиретровирусной терапии поддерживать уровень CD4 лимфоцитов на более высоком уровне.

Вирусологические показатели (вирусная нагрузка, ВН) не констатируют стадию ВИЧ-инфекции (в отличие от иммунологических и клинических данных), поскольку не отражают состояние иммунологической реактивности организма, а отражают только активность репликативного процесса.

При перинатальном пути инфицирования (в случае внутриутробного заражения) при рождении вирусная нагрузка обычно составляет менее 10 000 копий/мл, затем в течение первых двух месяцев жизни она медленно растет до 100 000 копий/мл, а потом медленно снижается только к 4—5 годам. Такая динамика вирусной нагрузки существенно отличается от динамики вирусной нагрузки у взрослых, у которых в течение нескольких месяцев после острой стадии ВИЧ-инфекции наблюдается быстрый подъем и быстрое снижение вирусной нагрузки [8]. И если у подростков и взрослых значения ВН могут быть использованы для прогнозирования риска развития иммунодефицита в будущем, то у детей, особенно первого года жизни, это делать трудно из-за постоянно очень высокой ВН.

Нами была проанализирована динамика показателя вирусной нагрузки (РНК ВИЧ) при естественном течении заболевания. Результаты представлены на рисунке 2.

Как видно из диаграммы, у детей с перинатальным путем инфицирования ВИЧ изначально отмечались значительно более высокие уровни ВН, значения превышали данные детей группы сравнения практически в 5 раз. По мере прогрессирования заболевания у детей обеих групп отмечалось прогрессирующее нарастание концентрации РНК ВИЧ в крови, однако показатели ВН в обеих группах так и не сравнялись. Через 30 месяцев от начала наблюдения показатели ВН в основной группе превышали значения группы сравнения в среднем в 2 раза ($p < 0,01$).

В литературе описываются подобные закономерности динамики вирусной нагрузки и предлагаются различные объяснения, почему у детей раннего возраста, инфицированных вертикальным путем, не происходит выраженного снижения концентрации вируса в крови [9, 10]. Согласно одному из них, изначально при рождении ребенок имеет несравнимо более высокие уровни CD4+ лимфоцитов, т.е. «больше дров для костра» и его незрелая иммунная система не в состоянии справиться с высокими концентрациями вируса [11]. Другое объяснение относительно высокой концентрации ВИЧ при вертикальном пути заражения — это передача штаммов вируса, которые мутировали, чтобы ускользнуть от действия иммунной системы матери. Поскольку ребенок наследует половину материнских аллелей HLA, вирус, адаптировавшийся к иммунной системе матери, несет меньше антигенных детерминант, которые способны образовывать комплексы с молекулами HLA и распознаваться его иммунной системой [12, 13].

Согласно нашим данным, динамика вирусной нагрузки и динамика CD4+ лимфоцитов оказались независимыми и несвязанными критериями, характеризующими особенности течения перинатальной ВИЧ-инфекции (по коэффициенту Пирсона, который в основной группе составил 0,137, в группе сравнения — 0,262). Полученные данные согласуются с литературными источниками. Так, в метаанализе 17 исследований, включавших 3941 ребенка, не получавшего АРТ или получавшего монотерапию зидовудином, было доказано, что вирусная нагрузка и количество лимфоцитов CD4 являются независимыми прогностическими маркерами развития терминальной стадии инфекции, СПИДа и смерти [8].

Заключение

Таким образом, нами выявлены закономерности динамики основных иммунологических и вирусологических параметров при ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным путем инфицирования в сравнении с детьми, инфицированными парентерально. Установлено, что при перинатальном инфицировании ребенка изначально подавленный иммунный ответ по ходу прогрессирования заболевания усугубляется и, по прошествии 2—3 лет от момента инфицирования, формируется тяжелый иммунодефицит, что предопределяет неблагоприятный клинический вариант течения ВИЧ-инфекции. В отношении по-

казателя вирусной нагрузки ВИЧ также отмечается неблагоприятная тенденция, выражающаяся в высокой концентрации вируса, в среднем в 2 раза превышающая таковую у парентерально инфицированных детей. Выявленные негативные тенденции диктуют необходимость и целесообразность более раннего начала АРВТ у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией с целью снижения риска развития продвинутых стадий заболевания и смерти.

Литература /References:

1. Петрова А.Г. Клинико-иммунологические аспекты перинатальной ВИЧ-инфекции у детей — оптимизация диагностики, лечения и реабилитации: Автореф. дисс. ... д.м.н. — Красноярск, 2008.
Petrova A.G. Kliniko-immunologicheskie aspektyi perinatalnoy VICH-infektsii u detey — optimizatsiya diagnostiki, lecheniya i reabilitatsii: [Clinical and immunological aspects of perinatal HIV infection in children — optimization of diagnosis, treatment and rehabilitation] Avtoref. Dissert. ... doktora meditsinskih nauk. — Krasnoyarsk, 2008. (In Russ.)
2. Белозеров Е.С. ВИЧ-инфекция / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланков. — Элиста: Джангар, 2006. 224 с.
Belozarov E.S. [VICH-infektsiya [HIV]] / E.S. Belozarov, Yu.I. Bulankov. — Elista: Dzhangar, 2006. 224 s. (In Russ.)
3. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 128 с.
VICH-infektsiya i SPID [HIV and AIDS] / pod red. V.V. Pokrovskogo. — M.: GEOTAR-Media, 2006. — 128 s. (In Russ.)
4. Abrams E.J. Pediatric HIV infection / E.J. Abrams, S.W. Nicholas // *Pediatr. Ann.* 1990. — Vol. 19, № 8. — P. 482—487.
5. Barnhart H.X. Natural history of HIV disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project / H.X. Barnhart, M.B. Caldwell, P. Thomas et al. // *Pediatrics*, 1996. Vol. 97. — 710—716.
6. Age- and time-related changes in extracellular viral load in children vertically infected by HIV / K. McIntosh, A. Shevitz, D. Zaknun et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 1996. — Vol. 15. — P. 1087—1091.
7. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection / A. De Rossi, S. Masiero, C. Giaquinto, et al. // *J. Clin. Invest.* 1996. — Vol. 97, № 2. — P. 323—330.
8. Dunn D; HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis // *Lancet*. 2003; 362:1605—11.
9. Raquenaud M. et al. Excellent outcomes among HIV+ children on ART, but unacceptably high pre-ART mortality and losses to follow-up: a cohort study from Cambodia // *BMC Pediatric*. 2009; 9:54.
10. Shearer W.T., Quinn T.C., LaRussa P. et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and infants Transmission Study Group // *NEJM*. 1997; 336:1337—1342.
11. Douek D.C., Picker L.J., Koup R.A. T cell dynamics in HIV-1 infection // *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21:265—304.
12. Essajee S.M., Pollack H., Rochford G. et al. Early changes in quasispecies repertoire in HIV-infected infants: correlation with disease progression // *AIDS Res. Human Retroviruses*. 2000; 16:18: 1949—1957.
13. Goulder P.J., Brander C., Tang Y. et al. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection // *Nature*. 2001; 412:6844:334—338.